

■ Revues générales

Quand et pourquoi doser la Lp(a) ?

RÉSUMÉ : La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène dont l'intérêt rebondit actuellement en raison de nouvelles thérapeutiques prometteuses permettant de réduire le taux circulant de façon très importante. Cette lipoprotéine connue depuis de nombreuses décennies est associée de manière indépendante au risque de morbi-mortalité coronaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et de rétrécissement aortique. Son dosage est recommandé (non remboursé en France) chez les patients en prévention primaire à très haut risque et au moins une fois dans la vie (la Lp(a) est déterminée génériquement et un seul dosage suffit) chez ceux avec des antécédents de maladie coronaire ou cérébrale ischémique précoce, et en prévention secondaire chez les récidivistes bien que sous traitement par statine. Il est nécessaire d'attendre les études de phase III visant à réduire le risque de maladie athérosclérotique chez des patients en prévention secondaire avec une élévation de la Lp(a) pour pouvoir associer ce traitement à l'arsenal thérapeutique hypolipémiant (statine, ézétimibe, anti-PCSK9) actuellement disponible.



F. BOCCARA

Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine, PARIS ;
Inserm 938, CDR St Antoine, PARIS.

■ Pourquoi s'intéresser à la Lp(a) ?

La lipoprotéine (a) – ou Lp(a) – est une lipoprotéine complexe, synthétisée par le foie, qui associe une lipoparticule de LDL (riche en cholestérol et contenant une apolipoprotéine B-100) et une glycoprotéine de taille variable, l'apolipoprotéine (a) – ou apo(a) – présentant de fortes analogies de structure avec le plasminogène [1]. Cette structure particulière a conduit à s'interroger sur le lien possible entre l'élévation de la concentration circulante de Lp(a) et le risque athérothrombotique. Une méta-analyse individuelle chez des sujets traités par statine publiée en 2018 établit un lien entre la concentration de Lp(a) et le risque d'infarctus du myocarde [2].

■ Structure et fonction

La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène contenant une particule riche en cholestérol analogue à la particule de LDL où l'apolipoprotéine B-100 est asso-

ciée à l'apolipoprotéine (a) par un pont disulfure. Ce qui différencie la Lp(a) du LDL, c'est que la Lp(a) contient de façon importante des phospholipides oxydés ayant un pouvoir pro-inflammatoire et procalcifiant. Il existe aussi une homologie de structure avec le plasminogène conférant une propriété prothrombotique à la Lp(a).

En effet, on retrouve cinq types de structures hélicoïdales en forme de bretzel (Kringles) à la fois dans la structure de l'apo(a) et dans la structure du plasminogène. Les Kringles I à V sont aussi retrouvés dans le plasminogène ainsi qu'un domaine protéasique, l'apo(a) ne contient que des copies du Kringle IV (10 types différents) et V et aussi du domaine protéasique qui est inactif. La grande variabilité de la taille de l'apo(a) dépend du nombre de copies du Kringle IV-2 (de 2 à 40) (**fig. 1**). Il est important de souligner que plus le nombre de Kringle IV-2 est élevé, plus le taux de Lp(a) est faible. En effet, plus la chaîne de Kringle IV-2 est courte, plus la synthèse hépatique se fait facilement, aboutissant à un taux plus

Revue générale

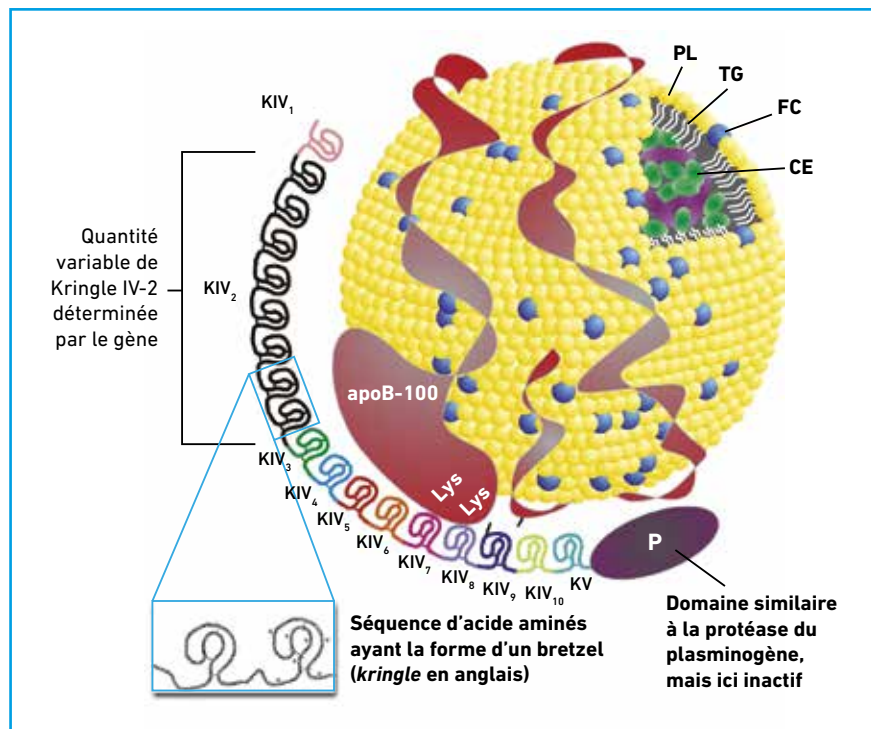


Fig. 1 : Structure de la Lp(a). Il existe une parenté structurale entre l'apoprotéine (a) et le plasminogène liée au domaine Kringle IV et V. L'activité intrinsèque fibrinolytique du plasminogène est diminuée par le Kringle IV de la Lp(a). C'est ainsi que la Lp(a) a des propriétés thrombotiques.

élevé de Lp(a). La chaîne de Kringle IV-2 peut varier de 2 à 40, traduisant donc une forte variabilité interindividuelle du taux de Lp(a) (**fig. 2**).

Le gène de la Lp(a) est exprimé essentiellement dans le foie où l'apo(a) est produite. La régulation de son expression reste mal connue mais fait intervenir :

- des facteurs de transcription tels que HNF1 α , HNF4 α et les hormones sexuelles;
- des facteurs limitant sa transcription tels que les acides biliaires *via* le *Farnesoid X Receptor* (FXR), ce qui pourrait à terme avoir des implications thérapeutiques.

Il existe d'importantes variations ethniques liées au déterminisme génétique du polymorphisme de taille du Kringle IV-2.

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la concentration sérique de la Lp(a) liée au polymorphisme génétique important du gène contrôlant sa

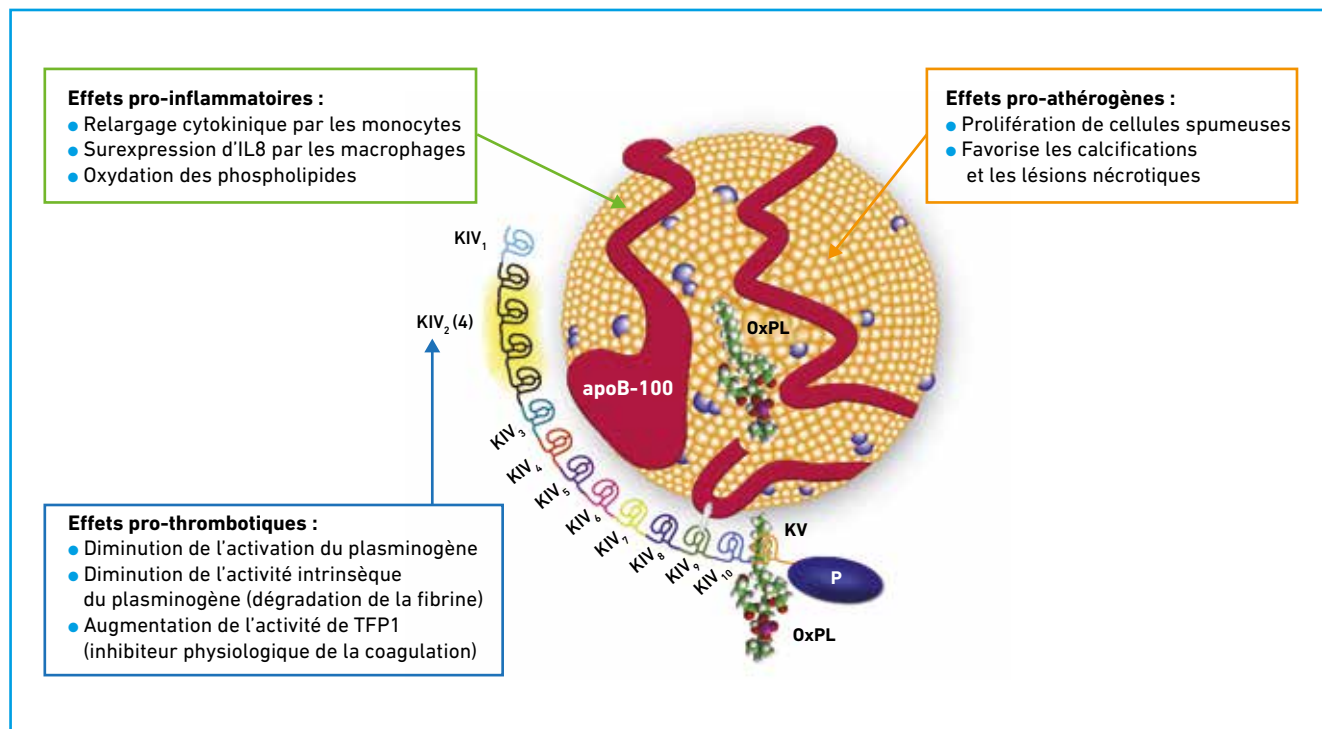


Fig. 2 : Mécanisme de la pathogénicité de la Lp(a). D'après [11].

Revue générale

synthèse. Ce polymorphisme est responsable d'environ 50 % de la variation interindividuelle du taux de Lp(a).

Il faudra donc retenir que cette concentration est peu influencée par les facteurs environnementaux et, au contraire, fortement corrélée de façon inverse à la taille d'isoformes de l'apo(a), elle-même liée au polymorphisme génétique du gène de la Lp(a) (**fig. 2**). La concentration de Lp(a) n'a donc besoin de se doser qu'une seule fois car celle-ci est déterminée génétiquement.

■ Comment doser la Lp(a) ?

Le taux sanguin de Lp(a) est soumis à une grande variabilité de mesures du fait du polymorphisme du KIV-2. Cette variabilité rend les techniques de dosage habituelles (ELISA), utilisant un anticorps monoclonal, très aléatoires. Aujourd'hui, la technique de référence est une méthode immunoturbidimétrique améliorée au latex qui mesure la Lp(a) indépendamment de la taille et du nombre de répétitions de Kringle IV-2. Il n'est pas nécessaire de répéter ces dosages car le taux de Lp(a) est stable dans le temps et très peu influencé par les facteurs environnementaux. À noter qu'en raison de leur parenté structurale, des élévations de Lp(a) > 0,50 g/L peuvent être responsables d'une augmentation de plus de 20 % du LDL-c calculée par la formule de Friedewald.

■ Comment interpréter le dosage ?

Des études ont montré que près d'un individu sur 5 avait des concentrations plasmatiques supérieures à 50 mg/dL (> 125 nmol/L en unités de masse) (80^e percentile) et qu'environ un individu sur 4 avait des concentrations plasmatiques supérieures à 32 mg/dL (> 75 nmol/L) (75^e percentile). Un taux est considéré normal s'il est inférieur à 30 mg/dL (< 75 nmol/L).

Le risque cardiovasculaire est élevé quand le taux de Lp(a) se situe entre 30 mg et 50 mg/dL (75-125 nmol/L) et très élevé s'il est supérieur à 50 mg/dL (> 125 nmol/L). Selon la *Framingham Heart Study* aux États-Unis, le 90^e percentile de la Lp(a) est de **39 mg/dL** (139 nmol/L) **chez l'homme** et de **39,5 mg/dL** (141 nmol/L) **chez la femme**. Les sujets afro-américains ont des valeurs un peu plus élevées que les sujets caucasiens.

■ Chez qui doser la Lp(a) ?

Les recommandations européennes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte publiées en 2016 [3] insistent sur son indication chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé ou intermédiaire :

>>> En prévention primaire chez les sujets avec :

- hypercholestérolémie familiale ;
- score de risque SCORE compris entre 5 et 10 % ;
- histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée ou d'élévation de la Lp(a).

>>> En prévention secondaire en cas de :

- maladie cardiovasculaire précoce ;
- récurrence d'événement cardiovasculaire sous une posologie optimale de statine.

Le dosage de la Lp(a) apparaît donc comme un outil utile de stratification du risque en prévention primaire et d'explication d'un surcroît de risque en prévention secondaire.

■ Pathogénie de la Lp(a)

La structure très particulière de la Lp(a) lui confère des propriétés (**fig. 2**) :
– athérogènes : *via* la particule de LDL, capable d'initier le processus athéromateux en favorisant la formation de cellules spumeuses, la production de radicaux oxygénés par les monocytes et la prolifération des cellules musculaires lisses ;

– thrombogènes : l'apo(a) présente d'importantes homologies de structure avec le plasminogène, précurseur de la plasmine, l'enzyme protéolytique responsable de la dissolution du caillot. La Lp(a) entre donc en compétition avec le plasminogène, inhibant son activation en plasmine par le *tissu plasminogen activator* (t-PA), l'urokinase ou la streptokinase, favorisant ainsi la thrombose en empêchant l'activation de la fibrinolyse. Ce phénomène est d'autant plus marqué que les isoformes d'apo(a) sont de petite taille et donc la concentration de Lp(a) est élevée ;

– pro-inflammatoires : *via* la particule de LDL, en induisant une oxydation des phospholipides, un relargage cytokinique et une surexpression d'interleukine 8 à partir des macrophages.

En pratique, un taux élevé de Lp(a) expose à un surrisque de nombreuses pathologies :

>>> **Maladies cardiovasculaires** : une méta-analyse et des études génétiques récentes montrent un lien entre l'élévation du taux de Lp(a) et la survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral [1, 4-7]. Il existe un risque accru de maladie cardiovasculaire, en particulier de maladie coronaire de + 60 % quand on compare les patients du premier et du dernier tertile de Lp(a) après ajustement pour les facteurs de risque coronaire traditionnels dans une étude prospective [8]. La dernière méta-analyse publiée en 2018 [2] – incluant plus de 27 000 sujets dans 7 essais randomisés évaluant l'efficacité des statines – retrouve un *hazard ratio* (HR) après ajustement à l'entrée dans l'étude augmenté de façon linéaire en fonction du taux de Lp(a) : HR Lp(a) 15 – < 30 mg/dL, 30 – < 50 mg/dL et ≥ 50 mg/dL de 1,04 (IC 95 % : 0,91-1,20), 1,13 (IC 95 % : 1,02-1,25) et 1,36 (IC 95 % : 1,11-1,66), respectivement.

On retrouve fréquemment une Lp(a) élevée chez des patients ayant une

maladie coronaire précoce (18,6 % et 12,7 % n'ont aucune dyslipidémie) [9]. La Lp(a) est aussi associée à un surrisque d'angor instable, de complexité de l'atteinte artérielle coronaire et de décès cardiaque [10].

Une augmentation génétique du taux de Lp(a) – polymorphisme du génotype de la taille de lipoprotéine (a) kringle IV type 2 (KIV-2) – est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde (HR : 1,22 ; IC 95 % : 1,09-1,37), suggérant un effet causal entre l'élévation de la Lp(a) et le risque d'infarctus du myocarde [5].

>>> Calcifications et sténose aortique : le degré de sténose aortique est corrélé à la quantité de phospholipides oxydés qui se lient à l'apoB de la Lp(a). Un taux élevé de Lp(a) accélère l'évolution naturelle de la sténose aortique, la progression est deux fois plus rapide [11, 12]. De plus en plus d'études montrent le lien important entre le taux de Lp(a) et la survenue mais aussi l'aggravation de la sténose aortique. Récemment, une étude a montré que le taux de Lp(a) et des phospholipides oxydés (oxPL) était associé à une progression plus sévère de la sténose aortique (mesures du score calcique valvulaire répétées) [13]. Cela ouvre la voie à des essais interventionnels pour évaluer si la baisse de la Lp(a) et/ou des oxPL est associée à une régression de la sténose valvulaire aortique [13]. Enfin, une étude canadienne récente montre le lien génétique – score génétique sur trois variants Lp(a) – qui existe entre un taux élevé de Lp(a) et une sténose valvulaire aortique (score calcique valvulaire aortique), soulignant l'intérêt potentiel d'une cascade génétique de mesure de la Lp(a) dans des familles à risque.

>>> Diabète : de nombreuses publications ont tenté d'évaluer le lien entre le taux de Lp(a) et la survenue d'un diabète mais aboutissent à des résultats contradictoires. Des publications récentes suggèrent un lien entre un taux bas de Lp(a) et le risque de développer un diabète de type 2 [14].

>>> Maladie veineuse thromboembolique : il n'existe pas d'étude clinique randomisée retrouvant un lien entre le taux de Lp(a) et la survenue de maladie thromboembolique veineuse. Cependant, la parenté de structure de l'apo(a) avec le plasminogène interroge logiquement sur son rôle éventuel sur la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Une méta-analyse de huit études montre une relation significative entre la concentration de Lp(a) et le premier accident thromboembolique veineux mais également avec les accidents ischémiques cérébraux et les thromboses du sinus caverneux qui restent très rares [15].

>>> Enfin, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF), les concentrations plasmatiques de Lp(a) sont deux à trois fois plus élevées. Les statines, qui réduisent drastiquement le LDL-c circulant, n'ont pas d'impact sur la Lp(a) voire même l'augmentent. Il est nécessaire de doser la Lp(a) chez tous les patients HF homozygotes (HoF) et hétérozygotes (HeF). En effet, l'élévation de la Lp(a) chez les patients HF majeure aussi le risque coronaire et le risque de sténose aortique indépendamment du niveau de LDL-c déjà très élevé chez ces patients.

Quelles pistes thérapeutiques ? (tableau I)

La Lp(a) suscite un nouvel intérêt diagnostique en raison du développement récent de nouvelles molécules capables de réduire la concentration plasmatique

de la Lp(a) et donc potentiellement le risque athérothrombotique.

1. Impact des traitements déjà existants sur la Lp(a) [11]

>>> L'acide nicotinique (dérivé de la vitamine B) a longtemps été utilisé pour réduire le taux plasmatique de Lp(a), d'autant plus qu'il réduisait le taux de LDL-c et de triglycérides et augmentait le taux de HDL-c. La réduction de LDL-c était d'environ 20 %. Ce médicament a été retiré du marché en France suite à deux études interventionnelles négatives (AIM-HIGH et THRIVE II) et en raison d'une mauvaise tolérance clinique (*flushes* cutanés).

>>> Les inhibiteurs de la CETP : ils diminuent le taux de Lp(a) de 20-40 % et augmentent le HDL circulant. Néanmoins, certaines molécules testées ont dû être arrêtées précocement compte tenu de l'absence d'efficacité clinique.

>>> Le lomitapide : il possède l'AMM dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote ; il réduit la concentration de LDL-c de 46 % mais également celle de la Lp(a) de 16 %.

>>> Les estrogènes : la Lp(a) augmente chez la femme en carence estrogénique, notamment ménopausée. L'estrogénothérapie réduit cette augmentation mais son bénéfice clinique reste très discuté.

>>> Les inhibiteurs de PCSK9 : ils réduisent de plus de 50 % le taux de

Nom de la molécule	Effet sur le taux circulant en Lp(a)
Statines	+ 10 à 20 %
Acide nicotinique (vitamine B3)	-20 à 30 %
Inhibiteur de la CETP	-20 à 30 %
Anti-PCSK9	-20 à 30 %
LDL-aphérèse	-35 %
Nucléotide antisens (ONAS)	-70 à 90 %

Tableau I : Effet des traitements hypolipémiants sur le taux circulant de Lp(a). D'après [11].

Revue générale

LDL-c. En France, l'AMM est restreinte aux sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote susceptibles de bénéficier d'une LDL-aphérèse. Deux molécules sont disponibles actuellement sur le marché : l'alirocumab et l'évolucumab, biothérapies injectables mensuellement ou tous les 15 jours. Il est important de noter que ces deux inhibiteurs réduisent également de 20 à 30 % le taux de Lp(a). Cette diminution n'est pas corrélée au taux de LDL-c, suggérant l'implication d'autres voies cataboliques.

>>> La LDL-aphérèse : c'est une dialyse du LDL et de la Lp(a) permettant une réduction de 50 à 70 % du taux de Lp(a). C'est une technique contraignante mais qui a prouvé son efficacité.

2. Nouveaux traitements

>>> Les oligonucléotides antisens (ONAS)

Ces molécules se lient à l'ARN messenger codant pour l'apo(a) ou l'apoB.

Le mipomersen (anti-apoB) n'est actuellement pas commercialisé en France et n'est indiqué que chez les patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Il réduit de manière significative (25 à 30 %) le taux de Lp(a).

De nouvelles molécules en développement se liant à l'ARN messenger de l'apo(a) (anti-apoA) diminuent de manière spectaculaire le taux de Lp(a) (-70 à -90 %). Elles représentent une sérieuse piste thérapeutique. Des études en phase II-III ont démarré. Ces nouvelles molécules pourraient apporter un bénéfice cardiovasculaire chez des patients ayant un taux de Lp(a) élevé et très élevé. Beaucoup de questions restent, bien sûr, en suspens : pour quels patients ? en prévention primaire et/ou secondaire ? quel niveau de Lp(a) ? Nous espérons que les études en cours et futures pourront y répondre.

POINTS FORTS

- La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène qui possède des apparentés structuraux proches du plasminogène, ce qui lui confère des propriétés à la fois athérogènes (via le LDL-c) et thrombogènes (l'apo [a]). Elle possède aussi une activité pro-inflammatoire et procalcifiante.
- Le dosage doit être réalisé chez les patients : en prévention primaire en cas d'histoire d'hypercholestérolémie familiale, de score de risque cardiovasculaire > 5 % ou d'histoire familiale d'élévation de la Lp(a) et en prévention secondaire en cas d'événement cardiovasculaire précoce ou de récurrence sous traitement conventionnel à dose maximale.
- L'intérêt de son dosage réside dans le dépistage en pratique cardiologique courante des patients à haut risque cardiovasculaire susceptibles de récurrence d'événement ischémique ou d'événement ischémique prématuré dans des failles à risque. Le dosage de la Lp(a) dans la détection précoce de la sténose aortique reste à déterminer.
- Les oligonucléotides antisens (ONAS) anti-apoA en développement ainsi que les anti-PCSK9 permettent de réduire le taux plasmatique de Lp(a) et doivent apporter des preuves cliniques d'une réduction des événements cardiovasculaires chez les patients à plus haut risque indépendamment de la baisse du LDL-c.

■ Intérêt en pratique clinique

Le dosage de la Lp(a) apparaît donc comme un outil utile pour stratifier le risque cardiovasculaire en prévention primaire et expliquer un surcroît de risque cardiovasculaire chez les patients traités par statines en prévention secondaire.

Le seuil de risque du Lp(a) de 0,50 g/L reste empirique. En effet, seulement 20 % de la population générale a un taux de Lp(a) > 0,50 g/L. Cependant, aucun essai clinique n'a correctement testé l'hypothèse que la réduction de la Lp(a) réduirait l'incidence des événements cardiovasculaires en prévention primaire ou secondaire. Un dépistage généralisé de l'excès de Lp(a) n'est pas indiqué et le traitement de l'excès de Lp(a) ne doit être envisagé que dans des circonstances spécifiques qui restent à déterminer.

L'arrivée récente des inhibiteurs de PCSK9 ou prochaine des ONAS anti-apoA offre la perspective de nouvelles thérapeutiques susceptibles de diminuer significativement la concentration circulante de Lp(a). Elle offre de grands espoirs pour les sujets à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire ayant des antécédents familiaux de maladie coronaire précoce et/ou insuffisamment contrôlés sous traitement conventionnel en prévention secondaire.

Il reste à déterminer une cible thérapeutique quant à la diminution du taux de Lp(a), question au cœur des études actuellement en cours. Pour rappel, **une réduction de 1 g/L de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de 0,38 g/L de LDL-c sur la réduction des événements CV** [16, 17].

■ Conclusion

La Lp(a) est associée à un surrisque d'événement cardiovasculaire. Un dosage est indiqué en prévention primaire dans un contexte de haut risque cardiovasculaire ou secondaire, en cas de récurrence sous traitement hypolipémiant ou s'il n'existe pas de facteur de risque conventionnel retrouvé.

Longtemps mise de côté en raison de l'absence de thérapeutique, la Lp(a) suscite actuellement un intérêt renouvelé car certains nouveaux traitements permettent de réduire la concentration sérique de façon importante. Il faudra probablement réserver ces traitements onéreux à une certaine population ciblée à haut risque cardiovasculaire, non contrôlée par le traitement dit "conventionnel". Là encore, la détection de ces sujets à très haut risque cardiovasculaire reste un challenge pour la cardiologie préventive.

BIBLIOGRAPHIE

1. NORDESTGAARD BG, CHAPMAN MJ, RAY K *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*, 2010;31:2844-2853.
2. WILLEIT P, RIDKER PM, NESTEL PJ *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*, 2018;392:1311-1320.
3. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016;37:2999-3058.
4. Emerging Risk Factors Collaboration; ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 2009;302:412-423.
5. KAMSTRUP PR, TYBJAERG-HANSEN A, STEFFENSEN R *et al.* Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2009;30:2331-2339.
6. ERQOU S, THOMPSON A, DI ANGELANTONIO E *et al.* Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:2160-2167.
7. CAPOULADE R, CHAN KL, YEANG C *et al.* Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1236-1246.
8. BENNET A, DI ANGELANTONIO E, ERQOU S *et al.* Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med*, 2008;168:598-608.
9. GENEST JJ, MARTIN-MUNLEY SS, McNAMARA JR *et al.* Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*, 1992;85:2025-2033.
10. STUBBS P, SEED M, LANE D *et al.* Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 1998;19:1355-1364.
11. TSIMIKAS S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69: 692-711.
12. KAMSTRUP PR, TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:470-477.
13. ZHENG KH, TSIMIKAS S, PAWADE T *et al.* Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73: 2150-2162.
14. KAMSTRUP PR, NORDESTGAARD BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013;1:220-227.
15. YOUNG G, ALBISETTI M, BONDUÉL M *et al.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, 2008;118:1373-1382.
16. BURGESS S, FERENC BA, STALEY JR *et al.*; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*, 2018;3:619-627.
17. LAMINA C, KRONENBERG F; Lp(a)-GWAS-Consortium. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*, 2019;4:575-579.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.